

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{phl}-ONDANSETRON

Comprimés d'ondansétron, norme maison

4 mg et 8 mg

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

PHARMEL INC.

6111 Royalmount Ave., Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

8 mai 2014

Numéro de contrôle : **173460**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Pr phl-ONDANSETRON
Comprimés d'ondansétron, norme maison
4 mg et 8 mg

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, lactose, stéarate de magnésium et un enrobage en film jaune contenant du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune, du polyalcool de vinyle, du polyéthylène glycol et du talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est indiqué :

- pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie émétogène (y compris le cisplatine à fortes doses) et à la radiothérapie;
- pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

Pédiatrie (<18 ans) :

Post-chimiothérapie

À ce jour, l'utilisation clinique du chlorhydrate d'ondansétron chez l'enfant est limitée, mais ce produit s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). phl-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Post-radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron après la radiothérapie chez des enfants de tout groupe d'âge n'ont pas été établies. Le chlorhydrate d'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron n'ont pas été établies chez des enfants de tout groupe d'âge pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires. Le chlorhydrate d'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

Gériatrie (> 65 ans) :

Post-chimiothérapie et radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité du chlorhydrate d'ondansétron sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Le chlorhydrate d'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de

l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la dose et du taux de perfusion. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourrait développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- 65 ans ou plus
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- bradycardie (< 50 battements par minute)
- troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Le chlorhydrate d'ondansétron ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris le chlorhydrate d'ondansétron, lorsque ces agents sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique

peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p.ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par le chlorhydrate d'ondansétron et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et de majorer la dose (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg du chlorhydrate d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, il est par conséquent recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse. Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron. Compte tenu des données existantes, on ne recommande cependant pas d'adapter la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie. Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène. Cependant, étant donné que les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain, l'utilisation de phl-ONDANSETRON pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Femmes qui allaitent : Chez le rat, l'ondansétron passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas s'il en est de même chez la femme. Cependant, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par phl-ONDANSETRON.

Pédiatrie (< 3 ans) : On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le chlorhydrate d'ondansétron a été administré à plus de 2 500 patients dans le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré.

Les effets indésirables le plus fréquemment mentionnés dans ces études cliniques contrôlées étaient la céphalée (11 %) et la constipation (4 %). Des bouffées vasomotrices ou des sensations de chaleur ont également été signalées (< 1 %).

Cardiovasculaire :

Il existe quelques rares rapports de tachycardie, d'angor (douleurs thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'ECG.

Système nerveux central :

Il existe de rares rapports de convulsions. Des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés à une fréquence de 0,1 à 0,3 % dans deux études cliniques d'envergure portant sur l'ondansétron.

Peau :

Des éruptions cutanées se sont manifestées chez environ 1 % des patients recevant de l'ondansétron.

Hypersensibilité :

De rares réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, y compris l'anaphylaxie, le bronchospasme, l'urticaire et l'œdème angioneurotique, ont été signalées.

Réactions locales :

Douleur, érythème et brûlure ont été signalés au site d'injection.

Métabolisme :

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de deux fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il existe des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des cancéreux recevant des médicaments de façon concomitante, y compris des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Divers :

Il y a eu des rapports de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie.

Organes des sens :

On a signalé de rares troubles visuels transitoires (p. ex., vision brouillée) pendant, ou peu de temps après, l'administration intraveineuse d'ondansétron, surtout à des vitesses de perfusion égales ou supérieures à 30 mg en 15 minutes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Plus de 250 millions de patients-jours de traitement par le chlorhydrate d'ondansétron ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période post-commercialisation du chlorhydrate d'ondansétron; le lien entre ces effets et l'ondansétron n'est toutefois pas toujours clairement établi.

Le tableau des effets indésirables chez les enfants et les adolescents a été comparable à celui qui a été observé chez les adultes.

Troubles généraux :

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité par exemple, œdème de la glotte, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire, ont également été signalés.

Troubles cardiovasculaires :

Il y a eu de rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angor, de douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment S-T, d'arythmies (y compris la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la fibrillation auriculaire), d'altérations de l'ECG (y compris le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré), de palpitations et de syncope.

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles oculaires :

Il y a eu des cas très rares de cécité transitoire à la suite du traitement par l'ondansétron, généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration intraveineuse.

Dans la majorité des cas signalés, la cécité n'a pas duré plus de 20 minutes. Si la plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine, quelques cas de cécité transitoire sont survenus après l'administration d'ondansétron pour le traitement des nausées ou vomissements postopératoires et en l'absence de cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Troubles hépatobiliaires :

On a parfois signalé des augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique.

Troubles du système nerveux :

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,1 %) ont été signalés pendant ou après la perfusion i.v. d'ondansétron.

Des cas peu fréquents (< 1 %) évoquant des réactions extrapyramidales y compris des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (dyskinésie oro-faciale, opisthotonos, tremblements, etc.), des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés sans séquelles cliniques persistantes probantes.

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris le chlorhydrate d'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique et sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicament-médicament**

Des études spécifiques démontrent qu'il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, du tramadol ou du propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (par ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : L'emploi concomitant de chlorhydrate d'ondansétron et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel. Les médicaments

qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc et/ou torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent bien que ce ne soit pas nécessairement tous les médicaments de ces classes qui soient en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p.ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halpéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta 2-adrénrgiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser le chlorhydrate d'ondansétron en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Les listes de médicaments pouvant interagir avec le chlorhydrate d'ondansétron, présentées ci-dessus, ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Des études menées auprès d'un nombre limité de sujets indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézoïde [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Note: phl-ONDANSETRON est uniquement disponible sous forme de comprimé. Par conséquent, quand une injection d'ondansétron est recommandée, la monographie du produit pour le chlorhydrate d'ondansétron injectable doit être consultée.

Considérations posologiques

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

La dose initiale de phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) doit être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées à la sévérité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. Le choix de la voie d'administration et de la dose de phl-ONDANSETRON doit être souple; la dose peut varier de 8 mg à 16 mg par jour. Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée. L'intensité de la stimulation émétogène détermine le choix de la posologie (voir Posologie recommandée et modification posologique).

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

Chimiothérapie fortement émétogène (p. ex., traitement comprenant du cisplatine)

Le chlorhydrate d'ondansétron injectable s'est révélé efficace pour prévenir les vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :

Les doses supérieures à 8 mg et pouvant atteindre 16 mg de chlorhydrate d'ondansétron ne peuvent être administrées que par perfusion i.v. Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES;

Cardiovasculaire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie).

Post-chimiothérapie :

Après les 24 premières heures, 8 mg de phl-ONDANSETRON administrés par voie orale toutes les 8 heures¹ pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

L'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron dans les cas de chimiothérapie fortement émétogène peut être augmentée par l'adjonction d'une seule dose intraveineuse de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone administrée avant la chimiothérapie.

Chimiothérapie moins émétogène (p. ex., traitement comprenant du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de l'épirubicine, du fluorouracile et du carboplatine).

Dose initiale :

Un comprimé phl-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie, ou 8 mg du chlorhydrate d'ondansétron administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie :

Un comprimé phl-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant :

À ce jour, l'utilisation clinique du chlorhydrate d'ondansétron chez l'enfant est limitée, mais ce médicament s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. La forme injectable du chlorhydrate d'ondansétron doit être administrée par voie i.v. à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Après le traitement, un comprimé phl-ONDANSETRON à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures², pendant une période allant jusqu'à 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

¹ L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

² L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie :

Chez l'adulte :

Dose initiale :

Un comprimé phl-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

Un comprimé phl-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures¹ après une séance de traitement, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les enfants.

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, phl-ONDANSETRON peut être administré par voie orale à raison d'une seule dose de 16 mg une heure avant l'anesthésie. Ou bien, une dose unique de 4 mg du chlorhydrate d'ondansétron peut être administrée en injection intraveineuse lente au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, il est recommandé d'administrer une dose unique de 4 mg du chlorhydrate d'ondansétron en injection intraveineuse lente.

Chez l'enfant :

Le chlorhydrate d'ondansétron n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'expérience clinique dans l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale:

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration quotidienne, ni la voie d'administration.

Atteinte hépatique:

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg du chlorhydrate d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale.

Aucune étude n'a été menée à ce jour chez des patients souffrant d'un ictère.

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg i.v. d'ondansétron ne sont pas différents selon qu'il s'agit de patients considérés comme des métaboliseurs lents ou comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine. Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

SURDOSAGE

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage d'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets indésirables légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

L'emploi d'ipéca dans les cas de surdose d'ondansétron n'est pas recommandé, car la réponse du patient sera probablement neutralisée par l'effet antiémétique de l'ondansétron.

La « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron i.v. en une seule dose.

L'hypotension (et l'évanouissement) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vaso-vagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence, et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7 ou 8 comprimés d'ondansétron à 8 mg (soit environ quarante fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose. La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃, qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. La manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie n'est pas connue.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, le pouvoir antiémétique de l'ondansétron s'expliquerait par son action antagoniste sur la sérotonine spécifiquement aux récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou les deux.

Le mécanisme d'action antiémétique de l'ondansétron dans les nausées et les vomissements postopératoires n'est pas connu.

Pharmacodynamique

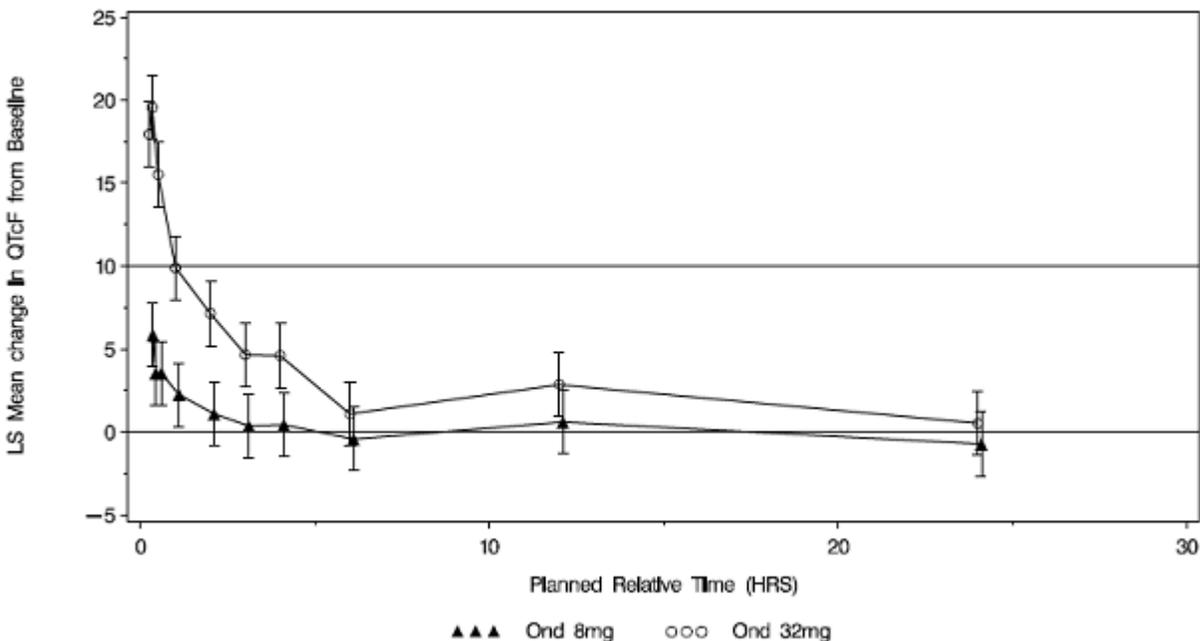
Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné l'abondance des enzymes pouvant métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou la disparition de l'une d'elles (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron.

Électrocardiographie

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. L'ondansétron a été évalué à doses uniques de 8 mg et 32 mg, administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la plus forte dose évaluée de 32 mg, un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33}=QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grand si le taux d'infusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron à 32 mg.

Aucun effet lié au traitement sur le complexe QRS et l'intervalle P-R n'a été relevé aux doses de 8 ou 32 mg.

Différence moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) dans l'intervalle QTcF entre le traitement et le placebo au fil du temps



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration de chlorhydrate d'ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron pourrait entraîner

une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90% - 2,1, 3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % - 21,1, 29,0).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % - 2,8, 10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 1/2 heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL. La perfusion i.v. continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'humain et sa liaison aux protéines plasmatiques sont d'environ 60 % et 73 %, respectivement.

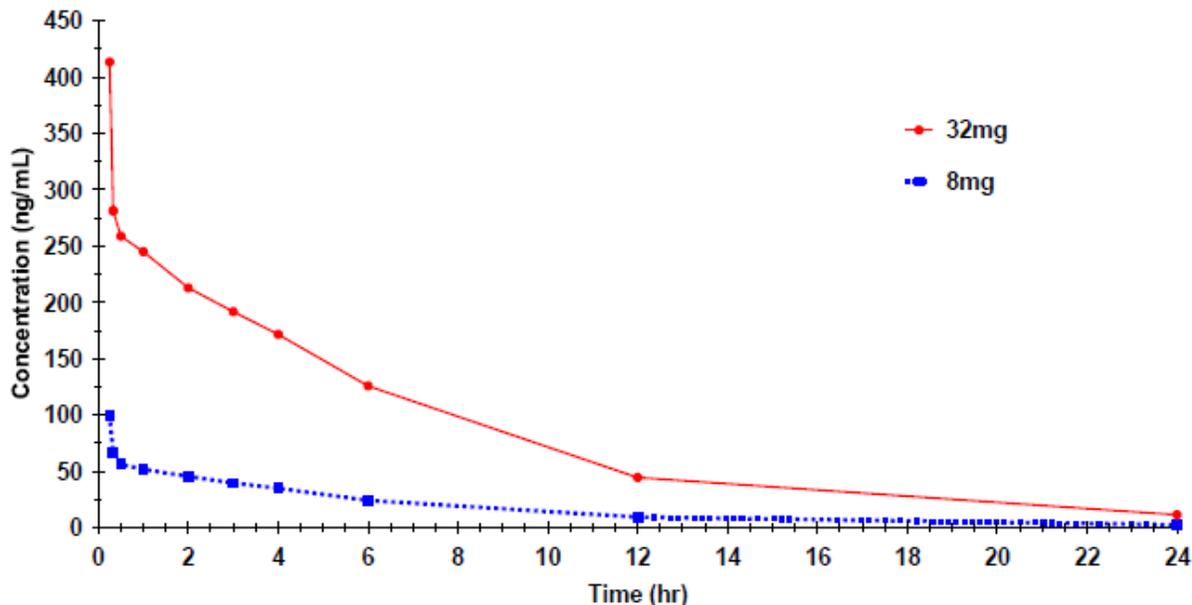
Administré par voie orale ou par voie intraveineuse, l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) et les produits d'hydroxylation (10 %).

Après administration d'une dose de 8 mg par voie orale, la demi-vie de l'ondansétron est de 3 ou 4 heures environ; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

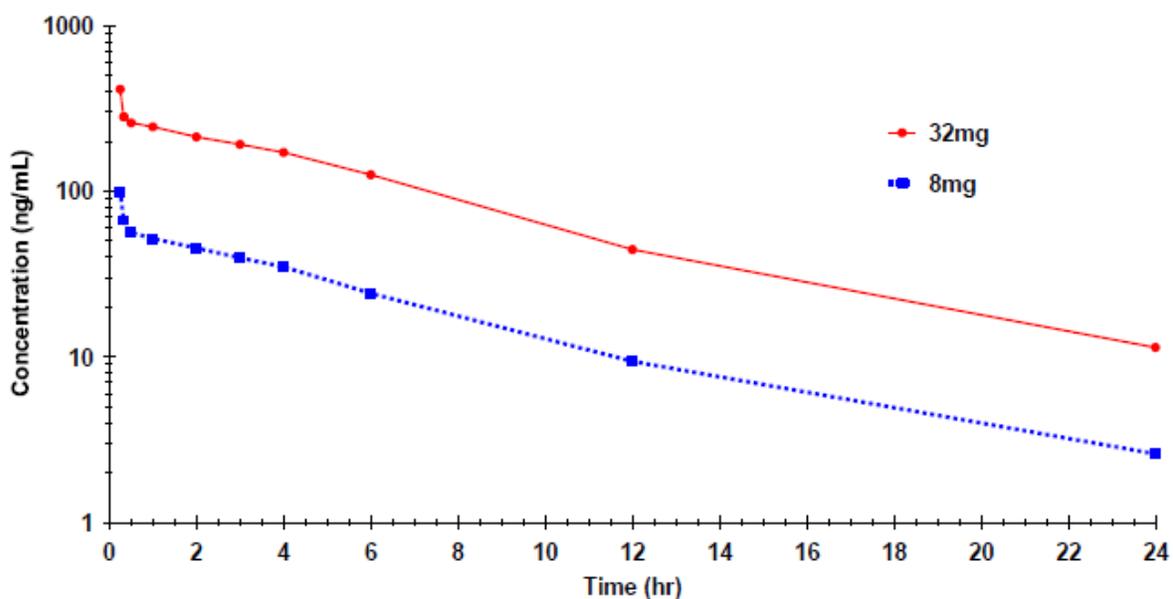
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

Variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, à des doses intraveineuses de 8 mg et 32 mg

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de la concentration maximale (C_{max}) et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Toutefois, en raison de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés phl-ONDANSETRON doivent être conservés à l'abri de la lumière, entre 2°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés phl-ONDANSETRON

4 mg: comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant le logo «P» sur un côté et le chiffre «4» sur l'autre. Offert en flacon de PEHD contenant 10, 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

8 mg: comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant l'inscription «OD» sur un côté et le chiffre «8» sur l'autre. Offert en flacon de PEHD contenant 10, 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Composition

Les comprimés phl-ONDANSETRON contiennent soit 4 mg ou 8 mg d'ondansétron base, sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté. Les comprimés phl-ONDANSETRON contiennent aussi les excipients suivants (alphabétiquement): amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, lactose, stéarate de magnésium et un enrobage en film jaune contenant du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune, du polyalcool de vinyle, du polyéthylène glycol et du talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

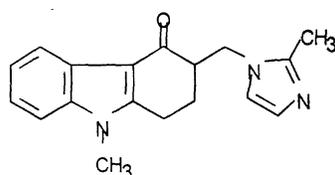
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, USP

Nom chimique : chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté

Formule développée :



HCl .2H₂O

Formule moléculaire : C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O (chlorhydrate dihydraté),
C₁₈H₁₉N₃O (base)

Masse moléculaire : 365.87 g/Mol (chlorhydrate dihydraté)
293.4 g/Mol (base)

Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

Chlorhydrate dihydraté

Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à la température ambiante soit dans l'eau (~ 32 mg/mL) soit dans une solution physiologique salée (~ 8 mg/mL) et donne une solution limpide et incolore. Le point de fusion du chlorhydrate d'ondansétron est d'environ 177 °C. Son pKa est de 7,4 et le pH d'une solution aqueuse à 1 % p/v d'environ 4,6. Le coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH :

log D = 2,2 à un pH de 10,60

log D = 0,6 à un pH de 5,95

Base

L'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à un pH de 1,2 et est pratiquement insoluble dans l'eau. La solubilité diminue à mesure que le pH augmente, variant

de très peu soluble à un pH de 3,5 et de 5,4, à pratiquement insoluble pour un pH de 8. Il est soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Étude pivot de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée en utilisant les comprimés phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) à 8 mg de Pharmel Inc., versus les comprimés du produit de référence ZOFRAN[®] à 8 mg de GlaxoSmithKline inc., sous conditions de jeune. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Ondansétron (1 x 8 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)					
Paramètre	Test Comprimés phl- ONDANSETRON (Pharmel Inc.)	Référence ZOFRAN [®] ** (GlaxoSmithKline inc.)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%	
ASC _T [‡] (unités)	190,8 206,061 (40,5)	191,9 204,684 (34,9)	99,39	92,03	107,34
ASC _I (unités)	203,6 221,596 (42,8)	204,7 219,604 (36,8)	99,44	91,68	107,85
C _{max} (unités)	26,5 28,435 (37,6)	26,8 28,202 (31,0)	99,12	92,79	105,87
T _{max} [§] (h)	2,14 (32,0)	2,14 (27,9)	-	-	-
T _{1/2} [*] (h)	5,82 (22,9)	5,74 (24,3)	-	-	-

* Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

** ZOFRAN[®] est manufacturé par GlaxoSmithKline inc. ZOFRAN[®] a été acheté au Canada.

Résultats d'études

Les résultats d'études cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (aucun épisode émétique), pour les vomissements postopératoires ou consécutifs à la chimiothérapie, sont présentés dans les tableaux suivants.

Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures		
DOSE	Ondansétron^t 3 doses de 0.15 mg/kg	Placebo^t 3 doses de placebo
# of patients	14	14
Réponse au traitement		
0 épisodes d'émèse	2 (14%)	0 (0%)
1-2 épisodes d'émèse	8 (57%)	0 (0%)

^t Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies

Prévention des vomissements postopératoires - réponse sur une période de 24 heures[†]			
Traitement prophylactique par voie orale			
DOSE	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Value de p
# of patients	253	250	
Réponse au traitement			
0 épisodes d'émèse	126 (50%)	79 (32%)	<0.001

* La majorité des participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par ondansétron étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures^{&}			
Traitement par voie orale			
DOSE	Ondansétron 8 mg 3 f.p.j.[€]	Metoclopramide 10 mg 3 f.p.j.[€]	Value de p
# of patients	38	44	
Réponse au traitement			
0 épisodes d'émèse	37 (97%)	20 (45%)	<0.001

[&] Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

[€] Les patients ont reçu la première dose d'ondansétron en comprimé à 8 mg ou le métoclopramide (10 mg) 1 ou 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie avait lieu le matin, 2 doses additionnelles du traitement à l'étude étaient administrées (1 comprimé en fin d'après-midi et 1 avant le coucher). Si la radiothérapie était en après-midi, les patients prenaient seulement 1 autre comprimé ce jour-là avant d'aller au lit. Les patients continuaient ensuite de prendre le médicament par voie orale à raison de trois comprimés par jour pendant 3 à 5 jours.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie Animale

Pharmacodynamie :

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété antiémétique d'un médicament. Les vomissements peuvent être provoqués par des antinéoplasiques ou une irradiation pancorporelle. Ces traitements s'accompagnent de changements de comportement chez cet animal qui pourraient s'apparenter à ceux d'une personne nauséuse.

La propriété antiémétique de l'ondansétron a été évaluée chez le furet, mâle et femelle, à qui on a administré du cisplatine (9-10 mg/kg), du cyclophosphamide (200 mg/kg) ou qui a subi une irradiation (2 et 8 Gy, 250 kV). Des doses i.v. d'ondansétron (0,1-1 mg/kg) ont éliminé les vomissements causés par le cisplatine durant une période allant jusqu'à deux heures. Dans le cas des vomissements provoqués par le cyclophosphamide, des doses sous-cutanées d'ondansétron (0,5 mg/kg) les ont éliminés totalement; elles ont de plus diminué de façon significative les haut-le-cœur et ont retardé leur apparition.

Quant aux vomissements causés par l'irradiation, une dose de 0,5 mg/kg d'ondansétron seul a complètement et rapidement éliminé les haut-le-cœur et les vomissements.

Dans le cas des vomissements causés par le cyclophosphamide, l'effet antiémétique de l'ondansétron (0,1 mg/kg) est potentialisé chez le furet par l'addition de dexaméthasone (2-5 mg/kg). L'association ondansétron-dexaméthasone a produit une diminution significative des haut-le-cœur (65 %) et des vomissements (72 %).

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une microinjection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT₃; il ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ et D₂, les récepteurs muscariniques, nicotiques, les récepteurs GABA_A et les récepteurs H₁ et H₂.

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D₂.

Chez le cobaye, parmi les effets secondaires de l'ondansétron se trouve l'augmentation de la vitesse de vidange gastrique liée à la dose, qui est significative à des doses de 0,01 à 0,1 mg/kg.

Étant donné qu'une stase gastrique est fréquemment associée aux nausées, la stimulation de la motilité gastrique pourrait être un effet bénéfique de l'ondansétron. Chez le chat, le chien et le singe, l'ondansétron n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ECG, à des doses i.v. atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - Électrocardiographie).

Pharmacocinétique :

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou i.v. de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansétron était inférieure à 1 heure, mais la demi-vie de ses métabolites était nettement plus longue. Les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron chez le rat et le chien variaient de 351 à 419 ng/mL après administration i.v. et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant 30 fois la plus faible dose administrée. Dans des études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

Chez l'animal, le médicament est presque complètement absorbé et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation de l'anneau indole, suivies d'une glucurono- et d'une sulfoconjugaison. Le métabolisme de premier passage est important après administration orale.

L'ondansétron et ses métabolites sont rapidement et largement distribués dans les tissus, atteignant des concentrations supérieures à celles du plasma. Chez le rat et le chien, l'ondansétron se fixe de façon réversible aux tissus contenant de la mélanine et de l'élastine. Chez le rat et l'humain, la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 73 %; chez le chien, elle est légèrement plus faible (60 %). L'ondansétron et ses métabolites ne traversent que très faiblement la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacologie Humaine

Pharmacodynamie :

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont porté sur les effets de l'ondansétron sur la vidange gastrique, le transit du grêle et la motilité œsophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5-10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires sains de même que chez des patients présentant un retard dans la vidange gastrique. Cependant, dans une étude, des doses i.v. de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

La perfusion i.v. de 1 mg ou de 5 mg d'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de

transit du grêle, et des doses i.v. uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.
L'ondansétron ne modifie pas les résultats des tests psychomoteurs et ne cause pas de sédation.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL50 chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, y compris tremblements et comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

Espèces	DL50 (mg/kg)	
	Voie orale	Voie i.v.
Souris	10-30	1,0-2,5
Rat	100-150	15-20

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets centraux associés à des comportements dépressifs. Ces effets n'ont pas été associés à des changements histopathologiques apparents dans le cerveau. La toxicité n'a touché aucun organe particulier.

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	i.v.	12	5 semaines	Bien toléré
Chien	Orale	7,5-25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	i.v.	2-8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas préalablement reçu d'ondansétron. Chez le rat et le chien, les réactions post-administration comprenaient ce qui suit : ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et altérations respiratoires. À forte dose, des augmentations de l'activité des enzymes hépatiques (ALT et AST) ont été notées. Des chiens ayant reçu 6,75 mg/kg/jour par voie i.v. ont présenté

une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, causant une certaine résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Toxicité chronique

Espèce	Durée	Dose maximale sans effet (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	1	Généralement transitoires et associés aux plus fortes doses
Chien	12 mois	12	

Études de carcinogénicité

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (dose max. 30)	2 ans	Aucune augmentation de la fréquence tumorale liée au traitement.
Rat	Orale	1-25 (dose max. 10)	2 ans	Rapport tumeurs bénignes/malignes inchangé et correspondant bien au profil pathologique des animaux étudiés.

L'ondansétron ne s'est révélé oncogène pour aucun des tissus.

Études de mutagénicité

D'après les résultats des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat, rien n'indique que le produit soit mutagène.

Il n'y a également aucune indication d'altération du matériel génétique d'après les études *in vitro* de mutations des cellules de mammifères V-79, de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* utilisant des lymphocytes périphériques humains ou des études d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse de la souris.

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

Au cours d'une étude de l'organogénèse, une légère toxicité a été notée chez les lapines qui avaient reçu la plus forte dose i.v. (4,0 mg/kg/jour). Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de la fréquence de la mortalité fœtale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu diminution, liée à la dose, du pourcentage des jeunes rats

survivants de la génération F2, mais la signification de ce phénomène n'est pas claire.

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma, prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F1. Le développement fœtal de la génération F2 a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de fœtus viables a été moins important dans le groupe ayant reçu la plus forte dose que dans le groupe témoin.

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM. Clinical trials and pharmacokinetics of ZOFTRAN[®], a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB. Pharmacological properties of ZOFTRAN[®], a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2:41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by ZOFTRAN[®], a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of ZOFTRAN[®], in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB: 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB: Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (ZOFTRAN[®]) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1):42-46.

13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J: ZOFTRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.
14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S: Control of radiation-induced emesis with ZOFTRAN[®]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.
15. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of ondansetron in the treatment of emesis induced by non-cisplatin- containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB: Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist ZOFTRAN[®], *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: ZOFTRAN[®], in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13:267
21. Monographie de produit ZOFTRAN[®] & ZOFTRAN[®] ODT, GlaxoSmithKline inc., date de révision: 13 Septembre 2013, numéro de contrôle: 165524.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **phl-ONDANSETRON**

Comprimés d'ondansétron, norme maison

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de phl-ONDANSETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

phl-ONDANSETRON ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle phl-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron). Il fait partie des antiémétiques.

phl-ONDANSETRON sert à :

- prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements durant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. phl-ONDANSETRON aide à empêcher la libération de cette substance, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas phl-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de phl-ONDANSETRON (voir *Les ingrédients non médicinaux sont:*);
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinal est :

chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Les ingrédients non médicinaux sont :

amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, lactose, stéarate de magnésium et un enrobage en film jaune contenant du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer jaune, du polyalcool de vinyle, du polyéthylène glycol et du talc.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 4 mg et 8 mg.

Votre médecin décidera de la concentration qui vous convient le mieux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser phl-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent phl-ONDANSETRON;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à phl-ONDANSETRON, comme des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **informez-en immédiatement votre médecin.**

Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous indique de continuer le traitement.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare, mais pouvant menacer votre vie, qui peut se produire si vous prenez phl-ONDANSETRON avec certains médicaments. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec presque tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter des réactions pouvant mettre votre vie en danger, mentionnez à votre professionnel de la santé **TOUS** les médicaments que vous prenez y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce. Il est important que votre médecin connaisse tous vos médicaments afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, phl-ONDANSETRON pourrait réduire son efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- des antipsychotiques;
- des antidépresseurs;
- des antibiotiques ou antifongiques;
- des analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- d'autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- des médicaments antiasthmatiques;
- des médicaments anticancéreux;
- des diurétiques
- des médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN**, et les triptans) ou des médicaments qui altèrent de façon notable le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène).

* ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) – utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertaline.

** IRSN (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) – employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Sur l'étiquette du contenant de votre médicament, vous devriez trouver des renseignements sur la fréquence des prises et la dose à prendre chaque fois. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas une dose plus forte ou **ne prenez pas** votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre médecin.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Le médecin déterminera la dose qui vous convient selon le risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : Vous pourriez recevoir phl-ONDANSETRON avant et/ou après la chimiothérapie. La dose de phl-ONDANSETRON varie de 8 à 24 mg par jour (par voie orale) pendant une période allant jusqu'à 5 jours, selon les nausées et/ou vomissements que vous pourriez avoir à cause de la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans): Après la chimiothérapie, prendre 4 mg par voie orale (par la bouche), aux 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie

Adultes : Prendre 8 mg par voie orale (par la bouche), 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Après une séance de radiothérapie, prendre 8 mg par voie orale, aux 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

Adultes : Prendre 16 mg par voie orale (par la bouche) une heure avant l'anesthésie.

Si vous avez des problèmes de foie, la dose pourrait être changée.

Surdose :

En cas d'une surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose et que vous n'avez pas de nausées, prenez la dose suivante au moment prévu.

Par contre, si vous avez des nausées ou que vous vomissez, prenez une dose aussitôt que possible.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si le médecin vous le demande.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez phl-ONDANSETRON, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été signalés, mais peu fréquemment. Si tel est le cas, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais prévenez votre médecin au moment de votre prochaine visite.

Si vos nausées (envie de vomir) ou vos vomissements persistent après avoir pris phl-ONDANSETRON, consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, informez-en immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
Peu Fréquent	Problèmes cardiaques par ex. accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine		√
	Convulsions		√
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements		√
Rare	Problèmes de la vue, par ex. vision brouillée	√	
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide		√
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement)		√
	Syndrome sérotoninergique: des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante de phl-ONDANSETRON et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants : • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
Très rare	Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère	√	
	Signes de réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche, et desquamation [peau qui pèle])		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de phl-ONDANSETRON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez votre médicament en lieu sûr hors de la portée des enfants, car il peut leur être nuisible.

Les comprimés phl-ONDANSETRON doivent être conservés à l'abri de la lumière, entre 2°C et 30°C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous et ne peut être prescrit que sur ordonnance d'un médecin. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou que certains détails vous inquiètent, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmel Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 8 mai 2014